



TITLE:

High programmed cell death 1 ligand-1 expression: association with CD8+ T-cell infiltration and poor prognosis in human medulloblastoma(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Murata, Daiki

CITATION:

Murata, Daiki. High programmed cell death 1 ligand-1 expression: association with CD8+ T-cell infiltration and poor prognosis in human medulloblastoma. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-07-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21302>

RIGHT:

To attach a notice stating that the paper is copyrighted by the American Association of Neurological Surgeons and provide the address of their home page: www.thejns.org.

京都大学	博士（医学）	氏 名	村 田 大 樹
論文題目	High programmed cell death 1 ligand-1 expression: association with CD8+ T-cell infiltration and poor prognosis in human medulloblastoma (PD-L1 の高発現とヒト髄芽腫における CD8 陽性 T 細胞浸潤と予後の相関)		
(論文内容の要旨)			
<p>髄芽腫は小児に好発する頭蓋内悪性腫瘍の一つであり、一般的な治療は外科的切除、および放射線化学療法である。これらの治療は髄芽腫患者の予後を改善したが、幼児および播種患者の予後は依然として不良である。さらに、放射線治療は長期生存者に知的合併症を引き起こすという問題がある。Programmed cell death-1 (PD-1) は、Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) を含む CD28 family に属する免疫抑制性受容体であり、その ligand は Programmed cell death ligand 1 (PD-L1; B7-H1)、および PD-L2 である。PD-L2 は主に活性化されたマクロファージおよび樹状細胞上で発現されるが、PD-L1 は腫瘍細胞ならびに免疫細胞上に発現される。 PD-L1 の発現は悪性腫瘍の患者の予後と相関することが報告されているが、その予後予測は腫瘍の種類により一定ではない。これまで、髄芽腫における PD-L1 の発現についての役割は不明である。本研究では、PD-L1 の発現および CD3 陽性および CD8 陽性リンパ球の浸潤を免疫組織化学的に検討し、その予後との相関を評価した。</p>			
結果			
<p>髄芽腫患者 16 例につき免疫組織化学的評価を行った。PD-L1 高発現例は 9/16 (56.3%) 低発現例は 7/16 (43.8%) であり、CD3 陽性細胞の高浸潤例は 7/16 (43.8%)、CD8 陽性細胞の高浸潤例は 6/16 (37.5%) であった。16 例の患者の平均年齢は 13.5 歳 (2-43 歳)、観察期間は 79.8 月 (7.2-171.0 月) であり、7/16 (43.8%) の患者は髄芽腫が原因で死亡した。PD-L1 の高発現例は低発現例と比較して、有意差はないものの progression free survival (PFS) (p = 0.076)、overall survival (OS) (p = 0.099) とともに短かった。さらに、PD-L1 高発現かつ CD8 陽性細胞低浸潤例は 7 例(43.8%)あり、5 年生存率は 15%と低く、他の患者が 90%であるのに比して有意に予後が悪いことが示された (PFS, p = 0.005 ; OS, p = 0.010) 。</p>			
考察			
<p>髄芽腫における PD-L1 の発現は CD8 陽性リンパ球浸潤の低下に関与し、腫瘍進展に影響している可能性が示唆された。CD3 陽性リンパ球浸潤との相関が低かったことから、髄芽腫における PDL1 の発現は T リンパ球 (CD3 陽性) のバランスを細胞毒性 (CD8 陽性) リンパ球の非活性化、およびより高レベルの調節性 T リンパ球にシフトさせ、腫瘍の進行を促進する可能性があることを示唆している。患者のほぼ半数が PD-L1 高発現および CD8 陽性リンパ球の低浸潤を示し、これらの 5 年生存率は 15%と不良であった。対照的に、残りの半数の 5 年生存率は約 90%であった。これらの結果は、抗腫瘍免疫環境を反映する PD-L1 および CD8 の免疫組織化学的分析が、他の癌の場合と同様に、髄芽腫の良好なバイオマーカーであり得ることを示唆している。髄芽腫は遺伝的構</p>			

造により 4 つの亜型に分類され予後に差があるとされるが、これらの分類と PD-L1 高発現、ならびに CD8 陽性細胞浸潤との間に相関関係は認めなかった。また、髄芽腫の予後不良の遺伝的指標である MYC または GLI2 が PD-L1 発現に影響を及ぼす可能性もあり、今後さらなる研究が必要である。抗 PD-L1 抗体は、強力な抗腫瘍免疫を誘導することにより、各種癌の治療への有効性が期待されている。PD-L1 の高発現および細胞障害性リンパ球の浸潤の減少を有する症例に対しては、抗 PD-L1 抗体が潜在的な治療選択肢となりうる。本研究の限界として、症例数が少ないため共変量を用いた信頼性の高い多変量解析ができなかったこと、研究集団の募集期間が長いため診断および治療法の変更が患者の予後に影響を与える可能性があることが挙げられる。
結論
CD8 陽性リンパ球浸潤低下を伴う PD-L1 の高発現は、髄芽腫患者における予後と有意に関連が見られた。抗 PD-L1 抗体は、このような患者サブグループの潜在的な治療選択肢となり得る。遺伝子マーカーと PD-L1 発現との間の関連性を分析するために、さらなる研究が必要である。

(論文審査の結果の要旨)

小児頭蓋内悪性腫瘍である髄芽腫における、Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) の発現、CD3 陽性、CD8 陽性リンパ球の腫瘍内浸潤を免疫組織化学的に検討し、予後との相関を解析した。髄芽腫患者 16 例において、PD-L1 の高発現は 56.3%、低発現は 43.8%、CD3 陽性細胞の高浸潤は 43.8%、CD8 陽性細胞の高浸潤は 37.5%であった。PD-L1 の低発現群、CD3、CD8 陽性細胞の高浸潤群はそれぞれ予後良好な傾向を認めた。髄芽腫の予後不良因子である年齢、播種、手術摘出率、分子分類との関連性は認めなかった。

PD-L1 高発現かつ CD8 陽性細胞低浸潤を示す群は全体の 43.8%であり、PD-L1 高発現群の 77.8%では CD8 陽性細胞が低浸潤であった。また、PD-L1 高発現かつ CD8 陽性細胞低浸潤群は有意に予後が悪く、その 5 年生存率は 15%であり、その他の群の 5 年生存率は 90%であった。本研究の結果は、髄芽腫において PD-L1 の発現が CD8 陽性細胞の腫瘍内浸潤に関与し、腫瘍進展に関わる可能性を示した。PD-L1 高発現で CD8 陽性細胞低浸潤を示す髄芽腫では、PD-L1 に関わる抗腫瘍免疫機構を標的とした治療開発の可能性があることを示唆した。

以上の研究は髄芽腫の病態解明に貢献し、PD-L1 に関わる抗腫瘍免疫機構を標的とした新たな治療の確立に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 5 月 10 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降